

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2001072644 A

(43) Date of publication of application: 21.03.2001

(51) Int. Cl

C07C 59/56

C07B 57/00, C07C 51/487, C07C211/27
// C07M 7:00

(21) Application number:

11251809

(22) Date of filing:

06.09.1999

(71) Applicant: **YAMAKAWA YAKUHIN KOGYO**

KK

(72) Inventor: **NODA HIROBUMI**

SAKAI KENICHI

MURAKAMI NAOMICHI

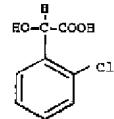
**(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE
2-CHLOROMANDELIC ACID AND
PRODUCTION INTERMEDIATE**

(57) Abstract:

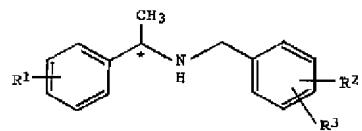
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an optically active 2-chloromandelic acid in high yield by reacting RS-chloromandelic acid with an optically active isomer of an amine as an optical resolution agent in a reaction medium to obtain a diastereomer salt, separating a diastereomer salt and decomposing the separated salt.

acid.(S)-N-benzyl-1-phenylethylamine, separating one of the diastereomer salts and decomposing the separated salt. The amount of the component C is preferably 0.3-1.0 mol based on 1 mol of the component A.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO



I



II

SOLUTION: The objective compound is produced by reacting (A) (RS)-2- chloromandelic acid with (B) an optically active isomer of an amine of formula II (R1 and R2 are each H, CH₃, NO₂ or the like; the atom marked with * is an asymmetric carbon atom), e.g. an optically active N-benzyl-1- phenylethylamine as an optical resolution agent in (C) a reaction medium such as water or a lower alcohol to obtain a diastereomer salt such as (R)-2- chloromandelic acid.(R)-N-benzyl-1-phenylethylamine and (S)-2-chloromandelic

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-72644

(P2001-72644A)

(43)公開日 平成13年3月21日 (2001.3.21)

(51)Int.Cl.⁷
C 0 7 C 59/56
C 0 7 B 57/00
C 0 7 C 51/487
211/27
// C 0 7 M 7:00

識別記号

F I
C 0 7 C 59/56
C 0 7 B 57/00
C 0 7 C 51/487
211/27

テ-マコ-ド^{*}(参考)
4 H 0 0 6

(21)出願番号 特願平11-251809
(22)出願日 平成11年9月6日(1999.9.6)

(71)出願人 390022840
山川薬品工業株式会社
東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号
田中ビル
(72)発明者 野田 博文
東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号
山川薬品工業株式会社内
(72)発明者 酒井 健一
東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号
山川薬品工業株式会社内
(74)代理人 100070161
弁理士 須賀 総夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 光学活性な2-クロロマンデル酸の製造方法および製造の中間体

(57)【要約】

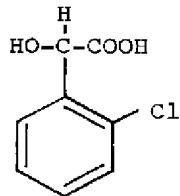
【課題】 光学活性な2-クロロマンデル酸の(R)一体および(S)一体どちらの対掌体でも任意に、高い光学純度のものを、工業的に有利に製造することができる方法を提供すること。

【解決手段】 光学分割剤として光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミンを使用し、適宜の反応媒体中で反応させ、難溶性のジアステレオマー塩、とくに(R)一体を製造する場合は(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンを析出させて分離し、それを酸性条件下に解塩する。

【特許請求の範囲】

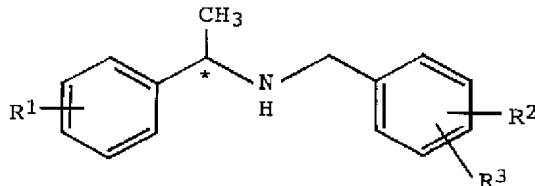
【請求項1】 光学活性な2-クロロマンデル酸を製造する方法であって、下式の (R,S)-2-クロロマンデル酸

【化1】



に対し、反応媒体中で、光学分割剤として下式のアミンの光学活性体

【化2】



(式中、R¹およびR²は、独立に、H、CH₃、OCH₃、OH、C1およびNO₂から選んだ基であり、R³は、H、CH₃、OCH₃、OH、C1、BrおよびNO₂から選んだ基である。*は、不斉炭素原子の位置を示す。) を作用させてジアステレオマー塩を形成させ、一方のジアステレオマー塩を分離したのち分解して所望の光学活性な2-クロロマンデル酸を得ることからなる方法。

【請求項2】 光学分割剤として、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミンを使用する請求項1の製造方法。

【請求項3】 反応媒体として、水、低級アルコール、エーテル、酢酸エステル、ケトン、ニトリル、ハロゲン化炭化水素および芳香族炭化水素から選んだものを使用する請求項1の製造方法。

【請求項4】 反応媒体として酢酸イソプロピルを使用する請求項1の製造方法。

【請求項5】 (R,S)-2-クロロマンデル酸1モルに対し、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミン0.3~1.0モルを作用させる請求項1の製造方法。

【請求項6】 反応媒体として水を使用し、(R,S)-2-クロロマンデル酸1モルに対し、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミン0.4~0.6モルを、無機塩基0.4~0.6モルとともに作用させる請求項1の製造方法。

【請求項7】 (R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンまたは(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンであるジアステレオマー

塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

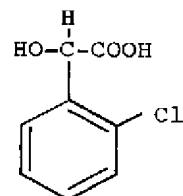
【発明の属する技術分野】本発明は、光学活性な2-クロロマンデル酸の製造方法に関する。本発明はまた、光学活性な2-クロロマンデル酸を製造する過程で中間体として得られる、新規化合物である2種のジアステレオマー塩にも関する。

【0002】

【従来の技術】下式の構造をもつ2-クロロマンデル酸は、

【0003】

【化3】



抗血小板薬である"Clopidogrel"（クロピドグレル）製造の原料として有用であり（EP 281459およびUS P 4847265）、また、抗真菌剤の原料でもある（特開平2-275877）。たとえばクロピドグレルの製造には、現在、ラセミ体の2-クロロマンデル酸が使用され、後の段階で光学分割が行なわれているが、光学活性な2-クロロマンデル酸（この場合はR-体が必要）の供給が可能になれば、プロセスは、もっと効率的に実施することができる。

【0004】2-クロロマンデル酸の光学活性体を製造する方法として、以前から知られているのは、エフェドリンを光学分割剤として使用し、ジアステレオマー塩を析出させる方法[A.Collect and J.Jacques, Bull. Soc. Chim. France, 3330 (1973)]である。この方法は、(R)-2-クロロマンデル酸を得ようとする場合は分割剤として天然型の(-)-エフェドリンを使用すればよいが、(S)-2-クロロマンデル酸を得ようとすると、非天然型の(+)エフェドリンが必要である。どちらの光学活性体を製造するにしても、分割効率が悪く、操作が煩雑である上に、得られる光学活性体の純度が低いという欠点があり、工業的な実施に適する方法とはいえない。

【0005】バイオテクノロジーによる方法として、2-クロロマンデロニトリルのニトリル基を、微生物を利用して立体選択的に加水分解し、2-クロロマンデル酸とする方法〔特開平5-95795〕が開示された。しかし、この方法では一方の光学活性体(R)-2-クロロマンデル酸しか得られず、(S)-2-クロロマンデル酸を製造したい場合には適用できない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、分割

剤として使用する化合物のどちらの対掌体も容易に入手することができ、したがって所望に応じて、2-クロロマンデル酸の(R)一体も(S)一体も、高い光学純度をもって得ることができる、光学活性な2-クロロマンデル酸の工業的実施に適する製造方法を提供することにある。

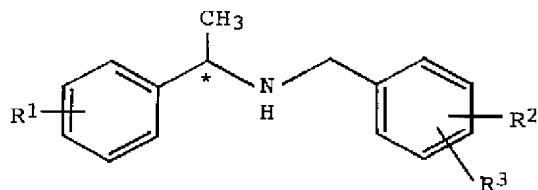
【0007】この光学活性体を製造する過程で中間体として生成するジアステレオマー塩(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンおよび(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンは新規な化合物であって、これらを提供することもまた、本発明の目的に含まれる。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の光学活性な2-クロロマンデル酸の製造方法は、前記の式に示した構造を有する(RS)-2-クロロマンデル酸に対し、反応媒体中で、光学分割剤として、下式のアミンの光学活性体

【0009】

【化4】



(式中、R¹およびR²は、独立に、H、CH₃、OC_H₃、OH、C₁およびNO₂から選んだ基であり、R³は、H、CH₃、OCH₃、OH、C₁、BrおよびNO₂から選んだ基である。*は、不斉炭素原子の位置を示す。) を作用させてジアステレオマー塩を形成させ、一方のジアステレオマー塩を分離したのち分解して所望の光学活性な2-クロロマンデル酸を得ることからなる。

【0010】

【発明の実施形態】上記の式で表される光学分割剤の例にはつぎの化合物があるが、

(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン
(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン
(R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-1-フェニルエチルアミン
(R)-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-1-フェニルエチルアミン
(R)-N-ベンジル-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン
(R)-N-ベンジル-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン
はじめに挙げた(R)または(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンが代表的なものである。

【0011】ジアステレオマー塩の形成は、もちろん適

宜の反応媒体中で行なう。反応媒体としては、ジアステレオマー塩のうちの難溶性塩が晶出しやすく、その一方で、易溶性塩およびジアステレオマー塩を形成していない2-クロロマンデル酸はよく溶解させるものから選択する。適切な反応媒体の具体例を挙げれば、次のとおりである：水、メタノール、エタノール、イソプロパノールのような低級アルコール、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルのような酢酸エステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、および、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素である。使用可能な媒体は広い範囲に及ぶが、ある種のエステル類やケトン類が好成績を与えることから、適度の極性をもった有機溶剤が適切なようである。後記する実施例にみるとおり、酢酸イソプロピルが最適な反応媒体である。媒体の使用量は光学分割の成績に影響し、また適切な使用量の範囲は、媒体によって若干異なる。

【0012】反応剤の使用割合は、(RS)-2-クロロマンデル酸の1モルに対し、前記の式で表される光学活性なアミンを0.3～1.0モル、好ましくは0.4～0.6モル作用させる。適切なモル比は、反応媒体によって多少変動する。

【0013】反応の進め方には、とりたてて制約はない。例を挙げれば、反応媒体に原料のラセミ体を入れ、常圧で媒体の沸点以下の温度に加熱して溶解し、そこへ分割剤を添加するのが普通であるが、添加は一挙に行なってもよいし、徐々であってもよい。原料ラセミ体を反応媒体に完全に溶解させる必要はなく、一部が溶解し残りが懸濁している状態で分割剤を加えても、ジアステレオマー塩を生成させることができる。分割剤は、媒体に溶かした形で添加してもよい。

【0014】反応媒体として水を使用する場合、(R)-N-2-クロロマンデル酸1モルに対し、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミン0.4～0.6モルを作用させ、あわせて水酸化ナトリウムのような無機塩基0.4～0.6モルを作用させ、酸を中和する形で反応を進めることができ。この手法は「ポープ・アンド・ピーチイ(Pope Peachey)法」として知られ、本発明のジアステレオマー塩の生成にとっても効果的である。

【0015】ジアステレオマー塩法による光学分割の成績は、要するに、難溶性塩の溶解度と易溶性塩の溶解度との差ができるだけ大きくなるような条件を実現できるか否かによって決定される。本発明の光学分割においては、反応媒体の極性の程度とその使用量、および分割剤の種類とその使用量に関して、好適な組み合わせがあ

る。当業者は、後記する実施例のデータを参考に、必要ならば若干の実験を追加することによって、最適な条件を見つけることができるであろう。

【0016】反応混合物の沪過または遠心分離により得たジアステレオマー塩を分解し、そこから (R) - または (S) - 2-クロロマンデル酸を取得する解塩処理は、この塩がカルボン酸と有機アミンとの塩であることから、強い酸または塩基を作用させればよい。しかし、アルカリ条件下に解塩を行うと、せっかくできた光学活性な 2-クロロマンデル酸がラセミ化するおそれがあるので、酸性条件下で解塩を行なうほうが推奨される。実際の操作は、有機溶媒と水との混合液中で、ジアステレオマー塩に塩酸のような無機の強酸を作用させればよく、光学活性な 2-クロロマンデル酸は有機溶媒中の溶液として得ることができる。使用する有機溶媒は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、MTBE のような、水とあまり溶け合わないものが適当である。

【0017】2-クロロマンデル酸は水に対する溶解度が高く、その精製に、水からの再結晶を利用するには得策でない。解塩後、上記のようにして得た有機溶媒溶液

カラム : ASTEC CHIROBIOTIC T 4. 6 mm I.D. × 250 mm
 移動層 : MeOH / 1% トリエチルアミン酢酸塩 (pH 4) = 20 / 80
 流量 : 0. 8 mL / min.
 カラム温度 : 30°C
 検出器 : 日本分光 UV-975 波長 267 nm

【0022】[実施例1]

(R) - 2-クロロマンデル酸・(R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造
 (RS) - 2-クロロマンデル酸 3. 00 g (0. 016 mol) をイソプロパノール 24 mL に入れ、そこへ (R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン 2. 04 g (0. 010 mol) を加え (モル比 1 : 0. 6)、加熱して溶解した。65°Cまで徐冷し、別に用意した (R) - 2-クロロマンデル酸・(R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン塩を種晶として少量加え、25°Cに冷却した。析出した結晶を沪過分離し、2. 44 g の (R) - 2-クロロマンデル酸・(R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩を得た。原料とした (RS) - 2-クロロマンデル酸中の (R) - 2-クロロマンデル酸に対する収率は 76. 2% であり、この塩の光学純度は 95. 6% de であった。

【0023】この粗製塩をイソプロパノールから再結晶して、光学純度 100% de の塩を得た。融点: 150-152°C 旋光度: $[\alpha]_{D}^{20} -42.8^{\circ}$ (c 1, EtOH)

IR KBr (cm⁻¹) : 3159, 3066, 1635, 1550, 1369, 1084

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1. 00 (d, J = 6. 6 Hz, 3H), 3. 54 (s, 2

に、貧溶媒を加えて結晶を析出させ、粗製品を沪過分離後、適切な溶解度の有機溶媒を使用して再結晶させることにより、精製することができる。粗製品の光学純度が 95% 程度であっても、再結晶により、精製品の光学純度を 100% 近くまで高めることができる。

【0018】分割剤として用いた光学活性な N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンは、塩酸塩となって水層中に分離される。塩酸塩に強アルカリを作用させれば遊離するので、溶媒抽出や蒸留によって精製し、再使用することができる。

【0019】難溶性ジアステレオマー塩を分離した母液には、他方の光学活性な 2-クロロマンデル酸が溶存しているから、回収し、ラセミ化して光学分割の原料として再使用する。ラセミ化は、常法にしたがってアルカリを加えて加熱することにより、容易に実施できる。

【0020】

【実施例】以下の実施例において、光学活性な 2-クロロマンデル酸の光学純度の測定は、HPLC を用いて、下記の条件で行なった。

【0021】

カラム : ASTEC CHIROBIOTIC T 4. 6 mm I.D. × 250 mm
 移動層 : MeOH / 1% トリエチルアミン酢酸塩 (pH 4) = 20 / 80

H), 3. 66 (q, J = 6. 6 Hz, 1H), 3. 80-5. 05 (br), 5. 35 (s, 1H), 7. 16-7. 24 and 7. 37-7. 43 (m, 15 H).

【0024】[実施例2]

(R) - 2-クロロマンデル酸・(R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造
 (RS) - 2-クロロマンデル酸 5. 00 g (0. 027 mol) を酢酸イソプロピル 25 mL に入れ、そこへ (R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン 3. 40 g (0. 016 mol) を加え (モル比 1 : 0. 6)、加熱して溶解した。70°Cまで徐冷し、別に用意した (R) - 2-クロロマンデル酸・(R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン塩を種晶として少量加え、25°Cに冷却した。析出した結晶を沪過分離し、4. 84 g の (R) - 2-クロロマンデル酸・(R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩を得た。原料とした (RS) - 2-クロロマンデル酸中の (R) - 2-クロロマンデル酸に対する収率は 90. 4% であり、この塩の光学純度は 99. 0% de であった。

【0025】[実施例3]

(R) - 2-クロロマンデル酸・(R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造
 (RS) - 2-クロロマンデル酸 5. 00 g (0. 027 mol) を水 100 mL に入れ、そこへ (R) - N-ベン

ジル-1-フェニルエチルアミン2.83g (0.013mol、モル比1:0.5) と30%水酸化ナトリウム水溶液1.79g (0.014mol) とをあわせて加え、80°Cに加熱して溶解した。種晶を加えることなく25°Cまで冷却し、析出した結晶を沪過分離して、4.22gの(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩を得た。原料とした(RS)-2-クロロマンデル酸中の(R)-2-クロロマンデル酸に対する収率は78.8%、この塩の光学純度は84.6%deであった。

【0026】[実施例4および5]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル

-1-フェニルエチルアミンの製造

実施例3と同じ操作を、水を反応媒体とし、反応媒体、分割剤、水酸化ナトリウムの量を変化させて繰り返した。得られたジオステレオマー塩の収率、光学純度および分割効率を、実施例3の結果とともに、下の表1に示す。

【0027】表1において、「媒体の量」は、原料ラセミ体1gに対して使用した水のmL数である。収率は、原料として使用した(RS)-2-クロロマンデル酸の半量に対する値である。分割効率は、 $E\% = (\text{収率}) \times (\text{光学純度}) / 100$ として定義される。

【0028】

表 1

No.	反応媒体	分割剤	NaOH	収率	光学純度	分割効率
	媒体の量	モル比	モル比	%	%de	E%
3	水 20	0.5	0.5	78.8	84.6	66.7
4	水 5	0.5	0.5	93.8	75.0	70.4
5	水 5	0.6	0.4	105.2	48.6	49.2

【0029】[実施例6~27]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

反応媒体を種々の有機溶媒から選び、媒体の量および分割剤の量を変化させて実施例2を繰り返した。得られた

表 2

No.	反応媒体	媒体の量	分割剤	収率	光学純度	分割効率
			モル比	%	%de	E%
6	メタノール	1.33	0.6	4.2	96.2	4.0
7	メタノール	1.33	0.7	89.2	85.4	76.2
8	メタノール	1.33	0.8	59.4	80.2	47.6
9	エタノール	3	0.7	74.4	95.3	70.9
10	イソプロパノール	8	0.5	66.6	96.7	64.4
11	イソプロパノール	8	0.6	76.2	95.6	72.8
12	イソプロパノール	8	0.7	84.6	76.0	64.3
13	酢酸イソプロピル	7	0.5	74.6	98.7	73.6
14	酢酸イソプロピル	7	0.6	89.0	98.6	87.8
15	酢酸イソプロピル	7	0.7	115.4	67.1	77.4
16	酢酸n-ブチル	5	0.6	90.4	99.0	89.5
17	MIBK	5	0.6	73.4	97.2	71.3
18	アセトニトリル	5	0.6	57.2	96.0	54.9
19	MTBE	6	0.45	61.8	92.3	57.0
20	MTBE	6	0.5	73.4	93.1	68.3
21	MTBE	6	0.55	74.4	91.4	68.0
22	MTBE	6	0.6	100.0	51.1	51.1
23	テトラヒドロフラン	5	0.5	72.2	98.3	71.0
24	テトラヒドロフラン	5	0.6	78.8	98.3	77.5
25	1,2-ジクロロエタン	5	0.6	37.0	98.8	36.6
26	トルエン	5	0.6	103.6	18.0	18.6
27	トルエン	10	1.0	96.4	70.8	68.3

ジオステレオマー塩の収率、光学純度および分割効率を、下の表に示す。対比に便宜なように、実施例1および2のデータも、あわせて表2に記載した。

【0030】

MIBK: メチルイソブチルケトン

MTBE: メチルtert-ブチルエーテル

【0031】[実施例28]

(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

種晶として(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン塩を少量加えたほかは、実施例1と同様に処理し、(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩2.16gを得た。原料とした(RS)-2-クロロマンデル酸中の(R)-2-クロロマンデル酸に対する収率は77.6%であり、この塩の光学純度は95.7%deであった。

【0032】この粗製塩をイソプロパノールから再結晶して、光学純度100%deの塩を得た。融点: 151-152°C 旋光度: $[\alpha]_{D}^{20} +42.4^{\circ}$ (c 1, EtOH)

【0033】[実施例29]

(R)-2-クロロマンデル酸の製造

実施例2で得たジアステレオマー塩である(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩に、水45mLと濃塩酸2.53g (0.024mol)とを加えて溶解することによって解

塩し、溶液をエーテルで抽出した。抽出液からエーテルを蒸発させて濃縮し、そこへトルエンを加えた。析出した結晶を沪過分離して、2.05gの(R)-2-クロロマンデル酸を得た。

収率90.0% 光学純度100%ee。

【0034】[実施例30]

(S)-2-クロロマンデル酸の製造

実施例28で製造したジアステレオマー塩である(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンに対して、実施例29に記載したところと同じ解塩処理を行なって、1.94gの(S)-2-クロロマンデル酸を得た。

収率90.3% 光学純度100%ee。

【0035】

【発明の効果】本発明の製造方法に従えば、光学活性な2-クロロマンデル酸を、(R)一体/(S)一体のどちらの対掌体も、所望に応じて製造することができる。この方法は高収率で光学活性体をえ、分割効率が高いから、工業的に有利に実施できる。高い光学純度をもった光学活性2-クロロマンデル酸を、低いコストで提供することが可能である。

フロントページの続き

(72)発明者 村上 尚道

東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号

山川薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB24 AB84 AC83

AD15 AD17 BA51 BB11 BB12

BB14 BB15 BB16 BB17 BB21

BB25 BB31 BC34 BM30 BM71

BS10 FE73 FE75